

09/529882

PCT/JP99/04483

20.08.99

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 08 OCT 1999

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

1998年 8月21日

出 願 番 号

Application Number:

平成10年特許願第235432号

出 願 人

Applicant (s):

千寿製薬株式会社  
杏林製薬株式会社

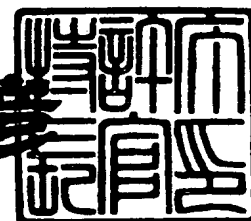
**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年 9月24日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特平11-3064053

【書類名】 特許願

【整理番号】 161890

【提出日】 平成10年 8月21日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/495  
A61K 9/08  
A61K 47/16

【発明の名称】 水性液剤

【請求項の数】 7

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県神戸市垂水区馬場通 1-5-502

    【氏名】 安枝 真一

【発明者】

    【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区井吹台東町 1丁目2番地の1 3-4  
    01号

    【氏名】 稲田 勝弘

【特許出願人】

    【識別番号】 000199175

    【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区平野町二丁目5番8号

    【氏名又は名称】 千寿製薬株式会社

【特許出願人】

    【識別番号】 000001395

    【住所又は居所】 東京都千代田区神田駿河台 2丁目5番地

    【氏名又は名称】 杏林製薬株式会社

【代理人】

    【識別番号】 100062144

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 青山 葆

【選任した代理人】

【識別番号】 100081422

【弁理士】

【氏名又は名称】 田中 光雄

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013262

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【物件名】 委任状 1

【包括委任状番号】 9701528

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 水性液剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ガチフロキサシンまたはその塩とエデト酸ナトリウムを含有してなる水性液剤。

【請求項 2】 pH が 5 ～ 8 の範囲である請求項 1 記載の水性液剤。

【請求項 3】 点眼剤である請求項 1 または 2 記載の水性液剤。

【請求項 4】 点耳剤である請求項 1 または 2 記載の水性液剤。

【請求項 5】 点鼻剤である請求項 1 または 2 記載の水性液剤。

【請求項 6】 ガチフロキサシンまたはその塩を含有する点眼剤にエデト酸ナトリウムを配合することにより、ガチフロキサシンの角膜透過性を亢進させる方法。

【請求項 7】 ガチフロキサシンまたはその塩を含有する水性液剤にエデト酸ナトリウムを配合することにより、ガチフロキサシンの結晶析出を防止する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、キノロンカルボン酸誘導体であるガチフロキサシン（化学名：（±）-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-（3-メチル-1-ピペラジニル）-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸）を主成分とする水性液剤に関する。また、本発明は、ガチフロキサシンの角膜透過性を亢進させる方法、および、ガチフロキサシンの結晶析出を防止する方法にも関する。

【0002】

【従来の技術】

ガチフロキサシンは、ニューキノロン系合成抗菌剤で、グラム陰性菌はもとよりグラム陽性菌、嫌気性菌、マイコプラズマに対しても強力な抗菌力を示すことが認められている薬剤であり、結膜炎、涙囊炎、麦粒腫などの眼科領域感染症お

よび外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎などの耳鼻科領域感染症への適用が提案されている（特公平8-9597号参照）。

抗菌剤含有点眼剤の場合、薬物の角膜透過性を亢進し、房水移行量を増大させることが製剤設計の指標となる。しかし、点眼された薬物は、一般に、涙液による希釈や角膜のバリアー機能のため、眼内へはほとんど移行しない。このため、薬物の角膜透過性を改善する方法として、吸収促進剤を用いる方法や粘性基剤を配合し前眼部滞留性を向上する方法が提案されている。

### 【0003】

#### 【発明が解決しようとする課題】

ガチフロキサシンについては、眼科領域感染症あるいは耳鼻科領域感染症への適用が提案されてはいるものの、例えば、その眼内への移行、安定性等、実際に適用する局所投与用水性液剤についての検討は全く報告されていない。

かかる事情にかんがみ、本発明はガチフロキサシンの眼科あるいは耳鼻科領域への実際の適用を可能にすること、特にガチフロキサシンを有効成分とする水性製剤を提供することを目的とする。

### 【0004】

#### 【課題を解決するための手段】

本発明者等は、ガチフロキサシンの眼科領域への適用について鋭意検討した結果、エデト酸ナトリウムと共存させることによりその目的が達成できることを見出した。

エデト酸ナトリウムは、角膜上皮細胞のカルシウム濃度を低下させ、細胞間隙を広げることにより水溶性薬物の眼内移行性を促進すると考えられている。しかし、薬物の角膜透過性の亢進は、エデト酸ナトリウム濃度に依存し（*Journal of Pharmaceutical Science*, 77: 3-14, 1988）、通常、0.5%もの高濃度のエデト酸ナトリウムを用いなければならないのが現状である（*Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 26: 110-113, 1985、*Experimental Eye Research*, 54: 747-757, 1992、*Pharmaceutical Research*, 12: 1146-1150）。しかし、本発明によれば、より低濃度でガチフロキサシンの角膜透過性を改善できることが判明した。

## 【0005】

また、ガチフロキサシンの溶解度はpHに依存し、生理的pH付近での溶解度は非常に低いことが知られている。このため、十分量の該薬物を溶解するためには、水性液剤のpHを酸性側あるいはアルカリ側に調整しなければならず、これらのpH領域では、局所投与時の刺激性が問題となる。しかし、エデト酸ナトリウムと共存させると、生理的pH付近でのガチフロキサシンの溶解度が改善されることが判明した。

## 【0006】

本発明は、これら本発明者等の新たな知見に基づいて完成されたものであって、ガチフロキサシンまたはその塩とエデト酸ナトリウムを含有してなる水性液剤を提供するものである。特に、本発明の水性液剤は、ガチフロキサシンまたはその塩とエデト酸ナトリウムとを含む水溶液である。

また、本発明は、ガチフロキサシンまたはその塩を含有する点眼剤にエデト酸ナトリウムを配合することにより、ガチフロキサシンの角膜透過性を亢進させる方法、および、ガチフロキサシンまたはその塩を含有する水性液剤にエデト酸ナトリウムを配合することにより、結晶析出を防止する方法も提供する。

## 【0007】

## 【発明の実施の形態】

本発明は、ガチフロキサシンまたはその塩を有効成分として用いる。ガチフロキサシンの塩としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、メタンスルホン酸、乳酸、蔞酸、酢酸等の有機酸との塩、あるいはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、セリウム、クロム、コバルト、銅、鉄、亜鉛、白金、銀等の塩が使用できる。

本発明の水性液剤に使用されるガチフロキサシンまたはその塩（以下、単に「ガチフロキサシン」ということもある）の配合量は、対象となる感染の程度により異なるが、通常、0.1～1.0w/v%、好ましくは0.1～0.8w/v%、さらに好ましくは0.3～0.5w/v%の割合で配合される。

## 【0008】

本発明に使用されるエデト酸ナトリウムの配合量は、通常、0.001～0.2

w/v%、好ましくは0.005~0.1 w/v%、さらに好ましくは0.01~0.1 w/v%である。

本発明の水性液剤のpHは、通常、5~8、好ましくは5.5~7.5、さらに好ましくは6~7に調整する。

本発明の水性液剤には、必要に応じて、さらに、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ホウ酸、グリセリン、プロピレングリコール、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、クエン酸緩衝液、グルタミン酸、 $\alpha$ -アミノカプロン酸等）、保存剤（塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エステル類等）、粘性剤（メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等）、pH調整剤（塩酸、水酸化ナトリウム、酢酸、リン酸等）等を適宜添加してもよい。

#### 【0009】

本発明の水性液剤は、自体公知の方法によって製造すればよく、例えば、第13改正日本薬局方、製剤総則の点眼剤あるいは液剤に記載された方法で製造することができる。

本発明の点眼剤は、抗菌作用を有し、眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎、角膜潰瘍、術後感染症などの予防、治療に、1回1滴、1日3回程度点眼すればよい。外耳炎、中耳炎に対しては、通常、1回6~10滴、1日2回点耳すればよい。また、副鼻腔炎に対しては、通常、1回2~4mlを隔日に1週間に3回噴霧吸入するか、又は、1回1mlを1週間に1回上顎洞内に注入すればよい。なお、症状の程度により、適宜回数を増減できる。

#### 【0010】

#### 【実施例】

以下に実験例および実施例を挙げ、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実験例 1 : ガチフロキサシンの房水移行性におよぼすエデト酸ナトリウムの効果  
実験方法

表 1 の処方に従い、ガチフロキサシン点眼剤（処方 A～C）を調製した。体重約 2 kg の日本白色雄性家兎に 50 ml ずつ 1 回点眼した。点眼 1 時間後に房水を採取し、房水中ガチフロキサシン濃度を HPLC で測定した。

【0011】

【表 1】

	A	B	C
ガチフロキサシン	0.5g	0.5g	0.5g
エデト酸ナトリウム	—	—	0.05g
塩化ナトリウム	0.9g	0.9g	0.9g
塩酸	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
滅菌精製水	全 100ml	全 100ml	全 100ml
pH	7.0	6.0	6.0

【0012】

実験結果

点眼 1 時間後の房水中ガチフロキサシン濃度を表 2 に示す。pH が低下するとガチフロキサシン房水移行量は低下した。エデト酸ナトリウムを配合し、pH 6.0 に調整した処方（処方 C）の房水移行量は、対照とした処方 A（pH 7.0）および処方 B（pH 6.0）のそれぞれ約 1.2 倍、1.5 倍増大した。通常、角膜透過性を亢進するために使用されているエデト酸ナトリウム濃度は 0.5 w/v % であることから、この結果は、その濃度の 1/10 量でもガチフロキサシンの角膜透過性が亢進されたことを示す。



【0013】

【表2】

	房水中ガチフロキサシン濃度 (μg/ml)
A	1.61±0.43
B	1.30±0.42
C	1.93±0.95

【0014】

実験例2：ガチフロキサシン析出防止におよぼすエデト酸ナトリウムの効果

#### 実験方法

表3の処方に従い、ガチフロキサシン水性液剤（処方B～D）を調製した。各処方溶液を5mlガラスアンプルに充填し、-30℃で凍結（一晚）、室温で融解させるという操作を繰り返し、ガチフロキサシンの結晶析出を観察した。

【0015】

【表3】

	B	C	D
ガチフロキサシン	0.5g	0.5g	0.5g
エデト酸ナトリウム	—	0.05g	0.1g
塩化ナトリウム	0.9g	0.9g	0.9g
塩酸	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
滅菌精製水	全100ml	全100ml	全100ml
pH	6.0	6.0	6.0

【0016】

#### 実験結果

エデト酸ナトリウムを配合していない処方（処方B）では、凍結融解2～3回

で結晶が析出したが、エデト酸ナトリウムを配合すると（処方CおよびD）、凍結融解10回でも結晶析出は認められなかった。この結果は、ガチフロキサシン水性液剤にエデト酸ナトリウムを配合することにより、低温保存条件での該薬物の析出が防止されることを示す。

【0017】

実施例1

常法に従い、以下の処方により、点眼、点耳および点鼻用の水溶液を調製した。

ガチフロキサシン	0.5g
エデト酸ナトリウム	0.1g
塩化ナトリウム	0.9g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100ml
pH	7.0

【0018】

実施例2

常法に従い、以下の処方により、点眼、点耳および点鼻用の水溶液を調製した。

ガチフロキサシン	0.5g
エデト酸ナトリウム	0.05g
塩化ナトリウム	0.9g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100ml
pH	7.0

【0019】

実施例3

常法に従い、以下の処方により、点眼、点耳および点鼻用の水溶液を調製した。

ガチフロキサシン	0.5g
エデト酸ナトリウム	0.1g
リン酸二水素ナトリウム	0.1g
塩化ナトリウム	0.9g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100ml
pH	7.0

【0020】

実施例 4

常法に従い、以下の処方により、点眼、点耳および点鼻用の水溶液を調製した

ガチフロキサシン	0.3g
エデト酸ナトリウム	0.05g
塩化ナトリウム	0.9g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100ml
pH	6.0

【0021】

実施例 5

常法に従い、以下の処方により、点眼、点耳および点鼻用の水溶液を調製した

ガチフロキサシン	0.5g
エデト酸ナトリウム	0.01g
グリセリン	2.6g
塩化ベンザルコニウム	0.005g
塩酸	適量

水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100ml
pH	7.5

【0022】

実施例6

常法に従い、以下の処方により、点眼、点耳および点鼻用の水溶液を調製した。

ガチフロキサシン	0.5g
エデト酸ナトリウム	0.05g
塩化ナトリウム	0.9g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100ml
pH	5.5

【0023】

実施例7

常法に従い、以下の処方により、点眼、点耳および点鼻用の水溶液を調製した。

ガチフロキサシン	0.3g
エデト酸ナトリウム	0.05g
塩化ナトリウム	0.9g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.1g
パラオキシ安息香酸メチル	0.026g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.014g
塩酸	適量
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100ml
pH	6.0

【0024】

【発明の効果】

実験例 1 において示されるように、本発明の点眼剤は、通常用いられるエデト酸ナトリウム濃度の 1 / 10 量でも有効成分であるガチフロキサシンの角膜透過性を亢進させることができる。さらに、実験例 2 において示されるように、本発明の水性液剤は、ガチフロキサシンの低温保存条件での析出を防止することもできるきわめて有用な水性液剤である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ガチフロキサシンを有効成分とする水性液剤を提供する。

【解決手段】 ガチフロキサシン（化学名：（±）-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-（3-メチル-1-ピペラジニル）-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸）またはその塩とエデト酸ナトリウムを含有してなる水性液剤、ガチフロキサシンまたはその塩にエデト酸ナトリウムを配合することにより、ガチフロキサシンの角膜透過性を亢進させる方法、および、ガチフロキサシンの結晶析出を防止する方法。

【選択図】 なし

特平10-235432

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000199175]

1. 変更年月日

1990年 8月22日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号

氏 名

千寿製薬株式会社

【書類名】  
【訂正書類】

職権訂正データ  
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000199175

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号

【氏名又は名称】

千寿製薬株式会社

【特許出願人】

【識別番号】

000001395

【住所又は居所】

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

【氏名又は名称】

杏林製薬株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100062144

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビ  
ル 青山特許事務所

【氏名又は名称】

青山 葆

【選任した代理人】

【識別番号】

100081422

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビ  
ル 青山特許事務所

【氏名又は名称】

田中 光雄



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001395]

1. 変更年月日 1990年 8月27日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地  
氏 名 杏林製薬株式会社